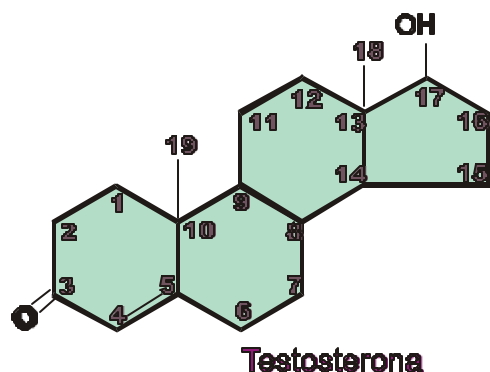


**ANDRÓGENOS Y ANTIANDRÓGENOS**

Los andrógenos, básicamente la testosterona, son segregados por los testículos, pero también por los ovarios en la mujer (androstenediona) y por la corteza suprarrenal (principalmente dihidroepiandrosterona). En el hombre solamente el 10% de los andrógenos tiene origen suprarrenal. La testosterona, es en realidad una prohormona ya que para ejercer su acción fisiológica o farmacológica debe reducirse en posición 5- $\alpha$  a dihidrotestosterona, que es la hormona activa. Los testículos también producen estradiol que ejerce algunas acciones metabólicas y androgénicas. La androsterona, metabolito de la dihidrotestosterona y la eticolanona, metabolito de la testosterona son los principales productos de acción androgénica de excreción urinaria, ambos fisiológicamente inactivos.

**QUÍMICA**

Los andrógenos son esteroides derivados del ciclopentanoperhidrofenantreno. La testosterona tiene 19 átomos de C, una doble ligadura entre C4 y C5, un átomo de O en C3 y un OH en C17. Esta estructura es necesaria para el mantenimiento de la actividad androgénica. La testosterona puede ser aromatizada en varios tejidos para formar estradiol, de tal manera que en el hombre es normal una producción diaria de 50  $\mu$ g. Su rol aun no está bien clarificado pero su exceso absoluto o relativo puede

de inducir feminización. Los estrógenos del testículo son probablemente producidos por las células de Leydig, pero también son sintetizados en otros tejidos a partir de los andrógenos circulantes.

**CLASIFICACIÓN DE ANDRÓGENOS Y ANTIANDRÓGENOS****I) TESTOSTERONA Y DERIVADOS****TESTOSTERONA:**

Propionato  
Ciclopentil (Propionato o Cipionato)  
Enantato (Testovirón-depot)  
Enantato + Propionato (Testoviron-depot)  
Undecanoato (Undestor)  
Propionato + fenilpropionato + isocaproato (Sustanon)

**METILTESTOSTERONA****FLUOXIMESTERONA**

TESTENOLONA (Teslac) antineoplásico

**II) ANDRÓGENOS ANABÓLICOS**

Nandrolona decanoato (Deca-durabolin)  
Nandrolona fenilpropionato y desoxicorticosterona (Docabolin)  
Oximetolona  
Metenolona  
Estanozolol

**III) ANTIANDRÓGENOS**

Ciproterona, acetato  
Flutamida  
Finasterida (inhibidor de la 5- $\alpha$ -reductasa)

La testosterona, un esteroide de 19 átomos de C es sintetizada a partir del colesterol en las células de Leydig de los testículos, la corteza suprarrenal y en las células tecaes del ovario. Varios derivados se originaron a partir de modificaciones de la estructura de la testosterona: el agregado de grupos metilos en C1, C7 y C17 aumenta la actividad biológica. **La 17- $\alpha$ -metil-testosterona** es un derivado especial porque conserva su acción androgénica

ca y es activa por vía oral. La **fluoximesterona** es un derivado fluorado en C9 de la metiltestosterona. Estos derivados alquilados de la testosterona son metabolizados lentamente en el hígado, luego de su absorción oral. Sin embargo la hepatotoxicidad, *ictericia colestásica principalmente*, y la incidencia de adenocarcinoma hepático aumenta en pacientes tratados por períodos prolongados de tiempo con estos andrógenos 17-alkil-sustituídos. La testosterona natural, en cambio sufre una rápida degradación en su primer pasaje por el hígado y no produce prácticamente estos efectos adversos.

La esterificación de la testosterona en posición del OH en C17 incrementa la liposolubilidad de la testosterona y prolonga su acción. El **propionato de testosterona** es particularmente activo por vía parenteral y de acción relativamente corta, 1-2 días. El **ciclopentilpropionato o cipionato y el enantato** son andrógenos de acción prolongada. Administrados por vía intramuscular profunda producen efectos androgénicos 2-3 semanas. Los ésteres son convertidos en testosterona libre en la circulación. La testosterona se ha administrado también en *pellets* por vía subcutánea y últimamente se ha administrado testosterona por vía *transdérmica* a través de un parche autoadhesivo que se aplica en la piel del escroto, aprovechando que en esta superficie la absorción es considerablemente mayor que en el resto de la piel.

Los llamados **andrógenos anabólicos** son esteroides en los que se trata de disminuir químicamente los efectos androgénicos y virilizantes e incrementar las acciones anabólicas. Si bien algunos avances se han logrado estas dos acciones fundamentales no fueron separadas completamente, y por eso los andrógenos anabólicos conservan sus efectos virilizantes más evidentes en la mujer y con el uso prolongado.

#### **SÍNTESIS, SECRECIÓN Y CIRCULACIÓN DE LA TESTOSTERONA**

Las células intersticiales de Leydig del testículo son el sitio de síntesis principal de la testosterona, y la gonadotropina hipofisaria LH, *luteinizante*, es el regulador específico de la producción de la testosterona. La LH suele ser llamada también *hormona estimulante de las células inters-*

*ticiales* (ICSH). La acción de la LH o ICSH, está mediada por la activación de la adenilciclase y proteínas específicas reguladoras de nucleótidos de guanina (proteínas G), para la producción intracelular de AMPc. Además la acción de la LH, puede también involucrar activación de fosfolipasa C e incremento de la producción de los segundos mensajeros, diacilglicerol (DAG) e inositol trifosfato (IP3) a partir de fosfolipositos de la membrana.

Otras hormonas que influyen en los grados variables de la síntesis de la testosterona, son la prolactina, el cortisol, la insulina, factor de crecimiento insulina-símil (insulin-like growth factor), estradiol, e inhibina.

El AMPc activa la captación de acetato procedente de la glucosa o del metabolismo lipídico y la síntesis del colesterol en el retículo endoplásmico liso. El colesterol es transformado por enzimas mitocondriales en pregnenolona, que es el precursor de la testosterona, vía 17- $\alpha$ -pregnenolona, dihidroepiandrosterona, androstenediona y finalmente testosterona.

Las células testiculares de Sertoli, tienen importancia primaria en la espermatogénesis y su función biológica es regulada por la gonadotropina FSH o *folículoestimulante*. Las células de Sertoli también producen una *proteína fijadora de andrógenos*, *ABP*, (*androgen binding protein*), que sirve para fijar la testosterona en el testículo y es la proteína específica en el transporte plasmático. Las células de Sertoli también producen testosterona en cantidades limitadas. Estas células están localizadas en los túbulos seminíferos y la testosterona producida parece tener una acción local de especial importancia en la espermatogénesis.

La testosterona producida por las células de Leydig, es la que pasa a la circulación. La concentración plasmática de testosterona en el adulto normal es de 300 a 1000 ng/dl. Antes de la pubertad la concentración es menor a 20 ng/dl. El contenido de testosterona en el testículo humano es de aproximadamente 300 ng/g de tejido. En el hombre adulto el testículo produce entre 2.5 y 11 mg/día de testosterona. En la mujer los ovarios y las suprarrenales producen aproximadamente 0.25 mg/día de testosterona.

La LH y la FSH tienen también efectos tróficos de estímulo al crecimiento testicular, en el que también interviene la hormona de crecimiento. La testosterona a través de un mecanismo de retroalimentación negativa inhibe la secreción de gonadotrofinas aunque este mecanismo no ha sido completamente dilucidado. De todos modos es evidente que disminuye la liberación del factor de liberación gonadotrófico.

Las células de Sertoli secretan una serie de proteínas, algunas de las cuales entran en la luz del túbulo seminífero y son importantes para la espermatogénesis, mientras que otras son segregadas hacia la capa basal de las células y entran en la circulación sistémica. Así las células de Sertoli segregan la mencionada ABP, transferrina y un agente de tipo hormonal llamado **inhibina**. Esta proteína fue aislada de extractos testiculares y también en el líquido folicular, tiene un PM de 20.000 y su función principal es inhibir también la secreción de gonadotrofina FSH. Su rol en el mecanismo de retroalimentación negativo no es bien conocido.

La administración parenteral de testosterona y de andrógenos anabólicos, sobre todo si estos últimos son usados indiscriminadamente o por períodos prolongados de tiempo, inducen la supresión por retroalimentación negativa de la secreción de LH. También en dosis altas suprimen la secreción de FSH, lo que lleva en el mediano o largo plazo a la atrofia o hipotrofia del tejido intersticial y la anulación o marcada disminución de la producción endocrina de testosterona.

### MECANISMO DE ACCIÓN

La testosterona y los andrógenos atraviesan fácilmente la membrana celular y se unen a receptores intracelulares específicos. Estos receptores han sido purificados, son proteínas con un peso molecular de aproximadamente 120 kD. Su síntesis está determinada genéticamente en el cromosoma X. La DHT se une en un sitio del receptor cerca de un grupo carboxilo terminal. El complejo receptor-esteroide se activa y es trasladado al núcleo y se liga en un sitio aceptor del DNA, incrementando la actividad de la RNA polimerasa y la formación de RNA mensajeros estimu-

lando la síntesis de proteínas celulares responsables finales de las acciones fisiofarmacológicas.

El músculo esquelético no posee receptores a la testosterona o a la DHT por lo que los efectos anabólicos no son aún suficientemente explicados. Se ha sugerido que los andrógenos podrían bloquear en el músculo los receptores citosólicos de los glucocorticoides inhibiendo las acciones catabólicas de estos agentes.

### FARMACOCINÉTICA

La testosterona no se administra por vía oral ya que es rápidamente metabolizada en el hígado. En cambio los ésteres, propionato, cipionato o enantato administrados por vía i.m. son efectivos farmacológicamente. La metiltestosterona, fluoximesterona y los andrógenos anabólicos pueden administrarse por vía oral, son de acción corta y generan importantes efectos adversos luego de su uso prolongado.

La testosterona circula ligada a la ABP en un 98-99%. También se une débilmente a la albúmina y entre 1-2% circula libre. Una vez que la testosterona ingresa, dada su liposolubilidad en las células *blancas*, es convertida enzimáticamente a dihidrotestosterona (DHT) por la acción de una 5- $\alpha$ -reductasa. Una de las formas de pseudohermafroditismo se debe a la falta, determinada genéticamente, de la enzima mencionada. Es decir que el testículo segrega testosterona pero no es capaz de generar acciones androgénicas ya que no produce DHT. En cambio la acción de inhibición de la secreción de LH no requiere la conversión a DHT.

La biotransformación ocurre en hígado por oxidación del grupo 17-OH, reducción del anillo A o del grupo cetónico en C3. Los principales metabolitos que se eliminan por orina son la **etiocolonolona** y la **androsterona**, previamente conjugados con ácido glucurónico y sulfatos. Estos son 17-cetoesteroides que se encuentran en orina con otros 17 cetoesteroides provenientes de la corteza suprarrenal, metabolitos de la androstenediona y de la dihidroepiandrosterona. Los de origen testicular constituyen aproximadamente el 30% de los 17-cetoesteroides urinarios. La metiltestosterona y la fluoximesterona se me-

tabolizan más lentamente, en menor grado, y por ende poseen una vida media mayor que la testosterona.

## ACCIONES FISIOFARMACOLÓGICAS

**1. Acciones sexuales:** La testosterona es necesaria para el normal desarrollo de los genitales externos. Ello incluso durante el primer trimestre de la vida fetal. Si la síntesis fetal de andrógenos es insuficiente, por un error enzimático congénito o por defectos del receptor, el fenotipo genital puede ser femenino o ambiguo. Son los llamados *pseudohermas*, los verdaderos hermafroditas tienen ovario y testículo.

En la época prepuberal hay una secreción mínima de testosterona. A través de mecanismos no bien dilucidados, las secreciones de LH y FSH aumentan progresivamente en la pubertad. El tamaño testicular se incrementa también por acción de la hormona de crecimiento, el número de células de Leydig aumenta y la concentración plasmática de testosterona también se incrementa progresivamente dando lugar a la maduración sexual. Resumidamente la testosterona produce los siguientes efectos sobre los **órganos sexuales primarios**:

- Promueve el crecimiento del escroto, pene y glándulas secretoras sexuales.
- Aumenta el peso y crecimiento testicular.
- Estimula la espermatogénesis en los túbulos seminíferos.
- La maduración de la espermatide es andrógenos sensible.
- La testosterona completa las características del semen y estimula la constitución definitiva en su paso por el epidídimo y los conductos deferentes.
- La testosterona incrementa la libido.

Además la testosterona produce los siguientes efectos sobre las **características sexuales secundarias**:

- Incremento de la masa muscular (acción anabólica)
- Proliferación de las glándulas sebáceas. La aparición de acné puede relacionarse con este efecto.
- Engrosamiento de la piel.
- Hipertrofia de la laringe y producción de una voz grave permanente.

-Distribución pilosa masculina en: pubis, tronco, extremidades y barba. La testosterona tiene una relación determinada genéticamente con la aparición de calvicie en el hombre.

-Aumento del ritmo de crecimiento de los huesos largos en la pubertad, y aumento de estatura.

-Cierre de las placas epifisarias y cartílago de conjunción.

-Comportamiento más agresivo y mayor vigor físico y muscular que la mujer.

-Las acciones anabólicas son también evidentes en otros órganos y sistemas: hígado, riñón, corazón, médula ósea, etc.

**2. Acciones sobre la hipófisis:** Por retroalimentación negativa la testosterona inhibe la secreción de las gonadotropinas hipofisarias. La testosterona o la DHT inhiben en el hipotálamo la producción de los factores de liberación de gonadotropinas hacia el sistema portal hipotálamo-hipofisario. Los factores de liberación (GnRH) son los que estimulan finalmente la secreción de LH y FSH en la hipófisis anterior. El envejecimiento se asocia con una declinación de la función testicular con una disminución de la concentración de testosterona plasmática y una disminución del número de células de Leydig intersticiales después de los 60 años. Paralelamente se observa un incremento en la concentración plasmática de LH y FSH indicando la presencia de factores testiculares que afectan la producción de testosterona.

**3. Acciones metabólicas:** Los andrógenos y la testosterona producen en general efectos anabólicos y de tipo mineralocorticoide:

- Aumento de la síntesis de proteínas.
- Incremento de la retención de nitrógeno y balance de N positivo.
- Acción miotrófica: Aumento de la masa muscular.
- Aumento de la estatura corporal: Efecto sobre huesos largos.
- Aumento del peso corporal.
- Retención de sodio, cloro y agua: acción mineralocorticoide.
- Retención de fósforo y potasio.

Las acciones anabólicas de los andrógenos pueden ser útiles ocasionalmente en terapéutica. Las drogas más usadas por su actividad anabólica son derivados de la 19-nor-testosterona, la nandrolona, oximetolona, metenolona y estanozolol. Su utilización sin embargo debe ser sumamente prudente. La acción miotrófica es buscada frecuentemente por atletas originando usualmente un abuso peligroso para la salud. El uso indiscriminado de los andrógenos puede traer varias consecuencias, entre ellas el cierre prematuro de las epífisis y detención del crecimiento en adolescentes. A raíz de la inhibición de la secreción de las gonadotropinas FSH y LH pueden producir disminución de la espermatogénesis, hipotrofia y atrofia testicular, ginecomastia y feminización en el hombre. Estos últimos efectos por un incremento en la producción de estrógenos a nivel periférico.

**4. Estímulo de la eritropoyesis:** Los efectos eritropoyéticos de los andrógenos son plenamente conocidos. La concentración de hemoglobina es habitualmente de 1 a 2 g/dl superior en el hombre adulto que en la mujer o en los niños. Además es común observar una anemia moderada en hombres hipogonadotróficos. Los andrógenos estimulan la eritropoyesis a través de un incremento en la producción renal de eritropoyetina (Malgor y col., *Acta Physiologica Latinoamericana*. 25:179-187, 1975). El efecto eritropoyético de la testosterona no se observa en ratas nefrectomizadas bilateralmente, ni en ratas normales que previamente recibieron anticuerpos a la eritropoyetina. A raíz de estos efectos los andrógenos han sido utilizados para el tratamiento de anemias aplásticas de distintas etiologías con respuestas variadas. También fue observado un efecto eritropoyético en pacientes con anemia asociada a insuficiencia renal crónica (IRC) tratados con andrógenos. Los efectos de la testosterona en la anemia de la IRC son sin embargo discutidos. (Malgor y col. *Exp. Hematol.* 14:250-256 1986). Actualmente fueron observados efectos directos estimulantes de la eritropoyesis en cultivos celulares de médula ósea por la testosterona (Valsecia M. y col., *Acta Physiologica et Pharmacologica Latinoamericana*. 38:259, 1988). En tal sentido fue demostrado un aumento del desarrollo del número de colonias eritroi-

des BFU-E y CFU-E en placas de cultivo conteniendo testosterona.

**5. Acciones antineoplásicas:** La testosterona posee acciones antineoplásicas en el carcinoma de mama avanzado y metastásico inoperable y donde la radioterapia no tiene indicación. El mecanismo de la acción antineoplásica no es bien conocido pero existe un porcentaje de efectos positivos en aproximadamente 30% de los casos. Como este porcentaje de resultados favorables es menor que otros tratamientos hormonales del carcinoma de mama, el uso de andrógenos debe ser reservado como alternativa.

La mayor parte de los carcinomas sensibles a la andrógenoterapia poseen células con receptores específicos para los andrógenos los que pueden detectarse con técnicas de unión de ligandos (binding) marcados radiactivamente en pacientes o en muestras biópsicas. Los carcinomas de mama o sus metástasis que poseen receptores responden en general a la terapéutica androgénica. En cambio los tumores que carecen de receptores no responden generalmente al tratamiento endocrino. Se ha especulado que en los casos de reactivación de las metástasis de un cáncer mamario que había respondido previamente al tratamiento con andrógenos, se asocia con la pérdida de la producción de la proteína receptora por parte de las células neoplásicas. Los andrógenos de mayor potencia son inaceptables en la mujer a raíz de la virilización y andrógenos menos potentes como el danazol producen efectos poco evidentes.

El danazol es un derivado androgénico, también utilizado para el tratamiento de la endometriosis, en la enfermedad fibroquística de la mama y en el síndrome de tensión premensual. Los efectos posiblemente se relacionen con las acciones antiestrogénicas. El danazol es también utilizado para el tratamiento del edema angioneurótico hereditario.

## USOS TERAPÉUTICOS

**1- Hipogonadismos:** Tratamiento sustitutivo. Por falta de producción de testosterona, debido a enfermedad testicular o de origen hipofisario congénito o adquirido (falta de secreción de LH). El hipogona-

dismo puede ser tratado con andrógenos cuando la pubertad se retrasa en su aparición, aunque el uso terapéutico es todavía ampliamente discutido en estos casos. La administración de andrógenos no debe ser continua porque el crecimiento puede detenerse al soldarse las epífisis por la acción androgénica. El hipogonadismo hipofisario puede responder ocasionalmente a la administración de análogos de los factores de liberación gonadotrófica como el Leuprolide y Buserelin y también a la administración de gonadotrofinas hipofisarias. Cuando el hipogonadismo ocurre luego de la pubertad, después de la maduración sexual, las dosis de andrógenos de sustitución pueden ser menores que en el caso anterior. En caso de hipopituitarismo (insuficiencia global de la hipófisis anterior) los andrógenos pueden administrarse conjuntamente con somatotrofina, tiroxina y un corticosteroide. La testosterona debe demorarse lo máximo posible a fin de permitir el máximo crecimiento y estatura.

**2- Climaterio masculino:** Es un estado fisiopatológico discutido, la castración quirúrgica por ejemplo se acompaña de signos típicos de supresión tipo climaterio, pero en el envejecimiento normal esta situación no ocurre. Después de los 50-60 años se observa una disminución de la libido, disminución de la producción de semen y de la espermatogénesis, menor actividad sexual y disminución de la masa muscular y corporal. Puede demostrarse un incremento de la gonadotrofina plasmática, lo que indicaría una menor secreción de testosterona. El tratamiento sustitutivo en estos casos es variable y la respuesta positiva muy poco frecuente.

**3- Osteoporosis:** La testosterona y principalmente los andrógenos anabólicos han sido utilizados para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica en la mujer con buenos resultados. El balance de nitrógeno positivo el estímulo a la retención de fósforo y calcio y la formación del hueso determinan esta indicación. Su utilización clínica debe ser sin embargo cuidadosamente controlada dado los efectos adversos que pueden desarrollarse.

**4- Anemia:** Como vimos la testosterona fue utilizada en el tratamiento de diversas

anemias, en general su uso puede estar en el tratamiento de anemias refractarias. Sus efectos son principalmente indirectos previo estímulo a la secreción de eritropoyetina. Se ha indicado el tratamiento con andrógenos en anemias aplásticas, por mielofibrosis o por insuficiencia renal crónica. En este último caso la administración de andrógenos ha caído en desuso por el advenimiento de eritropoyetina recombinante humana, de indicación primaria en este tipo de anemia.

**5- Carcinoma de mama metastásico:** un 20-30% de pacientes con cáncer de mama metastásico inoperable, pueden responder con una remisión al tratamiento androgénico. Su uso es solo paliativo, de alternativa y los resultados transitorios.

**6- Edema angioneurótico hereditario:** Este padecimiento se caracteriza por edemas recurrentes en piel y mucosas. Estos pacientes carecen de la función del inhibidor del primer componente activador del complemento y los andrógenos parecen incrementar la concentración plasmática de esta proteína.

**7- Usos en estados catabólicos:** En casos de desnutrición crónica, pérdida de proteínas, balance de nitrógeno negativo, los andrógenos pueden ejercer algunos efectos positivos. Su uso sin embargo debe ser rigurosamente controlado. También pueden estimular el crecimiento prepuberal en jóvenes con baja estatura. Debe cuidarse en este caso, luego de un crecimiento inicial rápido el cierre acelerado de las epífisis.

**8- Rendimiento atlético:** Los andrógenos son frecuentemente utilizados en forma indiscriminada por atletas para mejorar la performance de los mismos. Debe enfatizarse que **todas las drogas anabólicas poseen también efectos androgénicos**. Estos efectos limitan el uso de estos agentes por los efectos adversos que inevitablemente aparecen: disminución de la espermatogénesis, esterilidad, disminución de la libido, ginecomastia y efectos feminizantes por supresión de la secreción de gonadotrofinas. Las acciones adversas en hombres adultos son reversibles en general, aunque la supresión de la espermatogénesis puede persistir por largo plazo.

## **EFFECTOS ADVERSOS DE LOS ANDRÓGENOS**

**1. Efectos androgénicos adversos (masculinización):** estos efectos son dosis dependientes en general y ocurren cuando los tejidos blanco son estimulados excesivamente. Adquieren una mayor trascendencia en la mujer y en niños en la edad prepuberal. En la mujer puede aparecer crecimiento de la barba, voz grave, irregularidades del ciclo menstrual, incluso amenorrea, incremento de la masa muscular, hipertrofia del clítoris y otros. Estas acciones ocurren en realidad luego de tratamientos prolongados, como en la terapéutica paliativa del cáncer mamario metastásico. En niños en la etapa prepuberal, la testosterona acelera el cierre epifisario, produce una maduración sexual precoz y detención del crecimiento. En los hombres la testosterona puede producir priapismo, acné, policitemia moderada y aumento del tamaño prostático. Los andrógenos en tal sentido están contraindicados ante la sospecha de un cáncer de próstata. Los andrógenos también han sido inculcados de producir una disminución de las HDL (lipoproteínas de alta densidad) con lo cual podrían ser aterogénicos. Sin embargo este efecto se encuentra aún en discusión.

**2. Hepatotoxicidad:** Ictericia colestásica. Los andrógenos 17-alkil-sustituídos como la metiltestosterona y la fluoximesterona pueden producir ictericia colestásica, caracterizada por éxtasis, acumulación y espesamiento de la bilis en los canalículos biliares de los lobulillos hepáticos. Este efecto puede ser una respuesta idiosincrática. En principio no hay agresión a los hepatocitos, ni obstrucción de los canalículos biliares mayores. La ictericia se acompaña de hiperbilirrubinemia, incremento de transaminasa glutámico-oxalacética (GOT) y fosfatasa alcalina. La ictericia colestásica no se observa con el uso parenteral de la testosterona. Los andrógenos de uso oral por lo tanto, deben ser solamente utilizados en tratamientos de corta duración y están contraindicados en pacientes con enfermedad hepática.

**3. Carcinoma hepático:** La incidencia de adenocarcinoma hepático aumenta significativamente en pacientes que han recibido tratamientos con andrógenos 17-

alkil-sustituídos, por largo período de tiempo (1 a 7 años).

**4. Retención hidrosalina:** Por sus efectos mineralocorticoides los andrógenos pueden producir retención hidrosalina. El edema franco secundario al tratamiento androgénico solo se observa cuando se administran grandes dosis para el tratamiento de enfermedades neoplásicas. El edema puede ser más importante en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva o con insuficiencia renal. Este efecto puede además complicar una hipertensión arterial. La retención hidrosalina puede ser tratada con diuréticos tiazídicos.

**5. Disminución de la espermatogénesis y efectos secundarios feminizantes:** En tratamientos prolongados con andrógenos se suprime la secreción de gonadotropinas lo que ocasiona hipotrofia testicular, disminución del peso de los testículos y depresión de la espermatogénesis. La inhibición de la secreción de gonadotropinas puede también ocasionar azoospermia e incremento de la conversión de andrógenos en estrógenos. Por eso la concentración plasmática de estrógenos aumenta en el hombre que recibe andrógenos. La actividad de la enzima aromatasas que provoca la aromatización de la testosterona y su conversión a estradiol es mayor, sobre todo en niños y en pacientes con enfermedad hepática subyacente. Los efectos secundarios feminizantes son a veces notorios (ginecomastia, disminución de la libido y de la espermatogénesis) y los esteroideos anabólicos pueden producir los mismos efectos.

A raíz de los numerosos efectos adversos, el uso indiscriminado de andrógenos anabólicos ha sido prohibido por el Comité Olímpico Internacional y numerosos países se han adherido a esta resolución.

## **ANTIANDRÓGENOS**

Los antiandrógenos son drogas que inhiben la síntesis de testosterona o bloquean el receptor androgénico.

### **1. Antagonistas de la testosterona:**

CIPROTERONA ACETATO (Diane)  
FLUTAMIDA (Eulexin, Flutamida)

La ciproterona es un antagonista competitivo de la dihidrotestosterona por la fijación al receptor citosólico. También posee actividad progestacional y de inhibición de la secreción de gonadotrofinas. Por ello la administración de ciproterona reduce la concentración plasmática de testosterona, LH y FSH.

La flutamida es un agente antiandrogénico no esteroide que sin embargo en la estructura tridimensional adquiere una conformación que simula la estructura de los andrógenos y permite su unión al receptor bloqueándolo. En ambos casos la traslocación nuclear y la unión a sitios aceptores no ocurre, por lo que las acciones fisiofarmacológicas resultan bloqueadas.

Los antiandrógenos reducen la libido, la potencia sexual y frecuentemente causan ginecomastia en el hombre adulto, también inducen una regresión de los tejidos efectores androgénicos como la próstata y vesículas seminales.

La ciproterona reduce la producción de testosterona por la acción inhibitoria de la secreción de gonadotrofinas. En cambio la flutamida por bloqueo de la retroalimentación negativa de la testosterona en el hipotálamo, produce un marcado incremento de los niveles plasmáticos de LH y testosterona. Por eso la flutamida es considerada un antiandrógeno puro.

La espironolactona, un esteroide sintético, antagonista de la aldosterona, es también un agente antiandrogénico ya que además de ocupar los receptores de la aldosterona también ocupa y bloquea los receptores androgénicos. La espironolactona produce también un incremento de la aromatización de la testosterona hacia el estradiol lo que puede desencadenar impotencia y ginecomastia, efectos colaterales frecuentes de la espironolactona.

El ketoconazol, un agente antimicótico de amplio espectro es también un agente antiandrogénico. El ketoconazol inhibe la síntesis del colesterol, interfiere con la acción del complejo enzimático citocromo P450, en varios tejidos incluyendo las células de Leydig, con lo cual inhibe la secreción de testosterona. La disminución de la concentración plasmática de testosterona incrementa la concentración plas-

mática de LH y FSH. El ketoconazol también inhibe la biosíntesis del cortisol. Un efecto colateral relativamente frecuente es la ginecomastia.

a cimetidina, un antagonista de los receptores H<sub>2</sub> de la histamina, es también un antagonista de la testosterona. Por eso puede producir ginecomastia en pacientes con tratamientos antiulcerosos prolongados. La cimetidina ha sido usada experimentalmente para el tratamiento del hirsutismo en la mujer.

Desde el punto de vista terapéutico los antiandrógenos útiles son la ciproterona y la flutamida. Sus indicaciones terapéuticas principales son el tratamiento del adenoma y carcinoma de próstata. Se los ha utilizado también para el tratamiento del acné, de la calvicie, de la pubertad precoz en niños y para la supresión del impulso sexual en psicópatas sexuales violentos.

## 2. Inhibidores de la 5-alfa-reductasa:

### FINAZTERIDA

La finazterida es un inhibidor competitivo de la 5- $\alpha$ -reductasa por lo que causa una marcada disminución de la conversión de testosterona a dihidrotestosterona. La finazterida no aumenta la secreción de LH ni FSH, y es un agente potencialmente útil para el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata y posiblemente para el carcinoma prostático.

## 3. Otros agentes:

Los factores de liberación gonadotróficos (GnRH) o los análogos farmacológicos como buserelín o leuprolide, sobre todo estos últimos, inducen en tratamientos prolongados una inhibición de la liberación de gonadotrofinas y consecuentemente una supresión de la síntesis de testosterona. Los análogos de GnRH reducen la secreción gonadotrófica por *down regulation* de los receptores gonadotróficos de membrana, en las células de la hipófisis anterior. Están indicados primariamente en el tratamiento de carcinoma de próstata metastásico.

### BIBLIOGRAFÍA

1- Malgor, L.A.; Barrios Lilian; Blanc, C. "Effects of testosterone on bone marrow erythroid cells of normal and nephrectomized rats". Acta Physiol. et Pharmacol. Latinoam. 25:179-187, 1975



- 2- Malgor, L:A.; Barrios Lilian; Valsecia , M.; Verges, E.; E. de Markowsky,E.; Montiel, E.; Mussin, E."Erythropoietic effects of triiodothyronine on de anemia of renal failure in rats. Comparative studies with tes tosterone and erythropoietin". Exp. Hematol. 14:250-256, 1986.
- 3- Valsecia, M.; Malgor, L:A.; Verges, E.; E. de Markowsky,E.; Barrios, L. "Direct effects of erythropoietic hormones on CFU-E/BFU-E erythroid colony growths". Acta Phisiol. et Pharmacol. Latinoam. 38:259, 1988
- 4- Strauss, R., Yesalis, Ch. "Anabolic steroids in the athlete". Ann. Rev. Med. 1991: 449 - 457.
- 5- Goodman y Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Octava edición. 1991.
- 6- Burks, T. "Drugs use in athletics" TIPS - March 1991 -pag.66-68
- 7- Katzung, B. "Farmacología Básica y Clínica" 4ª edic. 1992.
- 8- Andriole, G.; Catalana, G. "The diagnosis and treatment of prostate cancer" . An.Rev. Med. 1991,9-15.
- 10- Crawford, D. "Hormonal therapy of prostatic carcinoma" Cancer. September 1990- I Supplement 1035-1038.
- 11- Wingard, Brody, Lerner and Schwartz. Human Pharmacology. Molecular to clinical. 1ª edic. 1991.
- 12- Camita,b.; Thomas, E. ; Nathan, D. A prospective study of androgens and bone marrow transplantation for treatment of severe aplastic anemia. Blood. 1979. 53: 504-514.
- 13- Findley, J. and Snyder. Transdermal delivery of testosterone. J. Clin. Endocrinolog. Metab., 1987, 64:266-268.
- 14- Forbes,G. The efect of anabolic steroids on lean body mass: the dose response curve. Metabolism 1985, 34: 571-573.
- 15- Ebling, F.J. Steroids hormones and sebaceous secretion. Adv. Biochem. Pharmacol. 1970, 2:1-39.
- 16- Neumann, F. and Töpert, M. Pharmacology of antiandrogens. J.Steroids Biochem. 1986, 25, 885-896.