

En esta sección se citarán trabajos de diversos temas de la especialidad publicados en revistas del exterior. La publicación se citará en forma completa con título, autores, revista en la que fue editada y fecha de edición. Se brindará un resumen, destacando los aspectos relevantes del trabajo de investigación, y al final una opinión personal sobre el mismo.

Deberá ser escrito con cuerpo de letra 12, a doble espacio, y no deberá superar las 5 carillas de hoja tamaño A4.

En todos los casos el envío de trabajos, comentarios y publicaciones deberá hacerse por correo electrónico a la dirección de la secretaria de SAMeR: info@samer.org.ar

# Hypoandrogenism in association with diminished functional ovarian reserve

Norbert Gleicher,<sup>1,2,\*</sup> Ann Kim,<sup>1</sup> Andrea Weghofer,<sup>1,3</sup> Vitaly A Kushnir,<sup>1</sup> Aya Shohat-Tal,<sup>1</sup> Emanuela Lazzaroni,<sup>1</sup> Ho-Joon Lee,<sup>1</sup> David H Barad<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Center for Human Reproduction, New York, NY 10021, USA.

<sup>2</sup> Foundation for Reproductive Medicine, New York, NY 10021, USA.

<sup>3</sup> Department of Gynecologic Endocrinology and Reproductive Medicine, Medical University Vienna, Vienna 1009, Austria.

**Hum Reprod.** 2013 Apr;**28**(4):1084-1091

## El Hipoandrogenismo asociado a la respuesta ovárica funcional disminuida

Comentado por Laura Kanzepolsky

*Procreate*

**Reproducción** 2013;**28**:125-126

Algunos estudios han descripto que la suplementación con andrógenos, por medio del uso de Dehidroepiandrosterona (DHEA), parecería mejorar la reserva ovárica funcional. Las tasas de embarazo en ciclos de FIV podrían estar asociadas con cuan correcta sea la conversión de DHEA a testosterona; así mismo, esta última ha mostrado en ratones, afectar en forma beneficiosa el desarrollo folicular en los estadios iniciales de maduración.

Este es un estudio de cohortes, caso control, que evaluó 359 mujeres que se presentaron con dos formas de reserva ovárica disminuida:

- Grupo I: mujeres con falla ovárica prematura / insuficiencia ovárica primaria oculta (POA/OPOI): 144 mujeres < 38 años con reserva ovárica funcional disminuida definida por niveles alterados de FSH para su edad y AMH anormalmente baja.

- Grupo II: mujeres con disminución de la reserva ovárica de origen biológico (DOR), 166 mujeres > 40 años.
- Grupo III: 49 controles. Mujeres < 38 años con reserva ovárica normal, demostrada por niveles normales de FSH y AMH.

En estos tres grupos se dosó DHEA, DHEAS, Testosterona total (TT) y Testosterona libre (TL), en el momento de presentarse en el instituto. En un pequeño subgrupo de pacientes, 33 mujeres, se dosó también cortisol matutino, para evaluar la función suprarrenal.

Los resultados mostraron que los niveles de DHEA fueron similares en los tres grupos. Si bien el nivel de DHEAS varió en forma leve entre los tres grupos ( $P = 0.04$ ) las mujeres más grandes dentro del grupo II (DOR) presentaron valores más altos que los controles ( $P = 0.03$ ).

La testosterona libre (TL) no presentó diferencias entre los distintos grupos.

La testosterona total (TT) fue el andrógeno que difirió en forma más marcada entre los tres grupos, con valores disminuidos para los grupos I y II ( $P = 0.005$ ). Los valores fueron significativamente más bajos en el grupo I (POA/OPOI) que en los controles.

Las diferencias halladas para los niveles de TT entre los grupos se mantuvieron aún ajustando por edad, body mass index (BMI) y raza.

**Correspondencia:** Laura Kanzepolsky  
E-mail: laurakanze@yahoo.com.ar

Los niveles de cortisol fueron solo evaluados en 33 pacientes, pero los tres grupos presentaron bajos niveles de cortisol matutino, en forma uniforme.

También se comparó la relación TT/cortisol; los controles presentaron niveles mayores que las pacientes con falla ovárica prematura (POA/OPOI).

Estos resultados sugieren que los valores de TT son más bajos en las mujeres mayores con disminución de la reserva ovárica biológica (DOR) la y aún menores en pacientes jóvenes con falla ovárica oculta (POA/OPOI).

Especialmente en las mujeres más jóvenes, la reserva ovárica disminuida se asoció a valores más bajos de TT (hipoandrogenismo) en comparación con los controles más jóvenes, lo cual no permite identificar si la falla ovárica se inicia en el ovario o la glándula suprarrenal. El hecho de que en mujeres jóvenes se observe una disminución de la TT, y en mujeres mayores un aumento de los niveles de S-DHEA, podría llevarnos a hipotetizar que en el grupo I la insuficiencia ovárica podría tener una causa adrenal, combinada o no con una causa ovárica; mientras que en el segundo grupo, podría deberse a una disfunción a nivel de la teca ovárica, en la que estaría alterada la conversión de DHEA a testosterona, provocando disminución de testosterona con acumulación de DHEA. Los resultados, aunque son bastante sugestivos, deben verse como preliminares, considerando la conocida variabilidad que presentan los andrógenos y el pequeño número de pacientes en las que se evaluó el nivel de cortisol.

### Comentario

Aun cuando los resultados son preliminares, dado el bajo número de pacientes, parece clara la presencia de una disminución de los niveles de testosterona en pacientes jóvenes con disminución de la reserva ovárica funcional, condición ésta, considerada como probable precursora de la falla ovárica prematura. A partir de esta situación podría considerarse a la deficiencia androgénica, como una de las posibles situaciones precursoras de la disfunción ovárica funcional, fundamentalmente por la disminución de los niveles de TT.

En las mujeres mayores la disminución de andrógenos se acompaña de mayores niveles de DHEAS, pudiendo deberse a una alteración en la conversión de ésta a testosterona; disfunción que aumentaría con la edad.

Pensando en la utilidad clínica de estas observaciones, podría considerarse la administración de andrógenos en mujeres jóvenes con disminución de la reserva ovárica funcional. Esta estrategia ya ha sido descrita y han sido publicados los resultados preliminares de estudios hechos en mujeres que aun no se encuentran en situación de falla ovárica instalada.

De todos modos para el eventual uso de este tratamiento adyuvante quedan puntos importantes a determinar como:

- El mejor momento para comenzar la terapéutica.
- Determinar si existe o no la necesidad de un tratamiento de alta complejidad asociado o posterior en casos donde no haya otros factores alterados.
- Definir cuál sería el andrógeno a utilizar (DHEA, Testosterona) y la dosis.
- Definir si los distintos grupos epidemiológicos se beneficiarían con el mismo andrógeno y con la misma dosis. En este sentido, las mujeres jóvenes con disminución de la reserva ovárica funcional podrían verse beneficiadas con testosterona o con DHEA; mientras que las mujeres mayores con disminución biológica de la reserva con testosterona, ya que su disfunción estaría principalmente presente en la conversión a nivel de la teca.
- Determinar cuál sería el nivel de andrógeno en sangre que permita determinar efecto terapéutico (Definir el cut off para el efecto).

Para finalizar, es importante monitorizar los niveles de cortisol matutino, para poder dilucidar si este hipoestrogenismo que podría derivar en una disfunción ovárica prematura es de causa ovárica, suprarrenal o combinada, ya que el correcto conocimiento de la fisiopatología de estos eventos nos permitiría arribar a una adecuada respuesta terapéutica.

Aun cuando hoy no esté aclarada la fisiopatología, e independientemente de cuál sea el origen del hipoandrogenismo, debería tenerse en cuenta su papel en la génesis de la insuficiencia ovárica y considerarse el tratamiento sustitutivo. Claramente son necesarios más estudios que evalúen el tema a escasa evaluación de la función suprarrenal solo en un subgrupo pequeño de la población.