

Testosterona para mujeres de edad mediana: ¿La hormona del deseo?

Resumen

La única indicación actual de la terapia de testosterona, apoyada por la evidencia de ensayos clínicos es el tratamiento de HSDD en mujeres posmenopáusicas cuidadosamente seleccionados sin otra etiología posible de su problema sexual. Los andrógenos pueden tener un papel en la función muscular, la masa corporal magra, el estado de ánimo, la energía y la resistencia ósea, pero la utilización de testosterona para cualquiera de estas posibles indicaciones no está respaldada por la investigación.

La disfunción sexual femenina después de la menopausia es un problema complejo con muchas etiologías. Se requiere una evaluación cuidadosa de los aspectos fisiológicos, psicológicos, estilo de vida, y las variables de relación para optimizar el tratamiento. Con base en los resultados de una historia sexual detallada y un examen físico.⁴

Las intervenciones seguras y eficaces establecidas deben ser juzgadas antes de considerar la terapia con andrógenos. Las opciones pueden incluir el tratamiento de la ansiedad y la depresión, el ajuste de la medicación antidepresiva, noches, terapia de pareja, la reducción del estrés, la terapia sexual, y el tratamiento de SGU y sudores nocturnos perturbadores.

En las mujeres posmenopáusicas con HSDD considerado un ensayo de tratamiento con testosterona, deben ser informadas de las limitaciones de formulaciones disponibles, la naturaleza fuera de prescripción, los riesgos potenciales y los efectos adversos, y la falta de datos de seguridad a largo plazo. La respuesta alta del placebo visto en los ensayos de la terapia de testosterona se debe discutir, con una eficacia más allá del placebo visto en algunas, pero no en todos los estudios. Las mujeres deben intentar intervenciones alternativas, seguras y eficaces disponibles antes de considerar una prueba de testosterona.

La testosterona disminuye con la edad, por lo que la mayoría de las mujeres de mediana edad tienen niveles de testosterona «bajas». Debido a que la libido también disminuye con la edad, y produce angustiantes problemas sexuales tienen su pico en las mujeres a mitad de la vida, de mediana edad y la angustia asociada por ser tratadas con testosterona. En esta sección se reporta evidencia de ensayos clínicos, se revisan los riesgos, y se explica, cómo la testosterona podría ser utilizada en un entorno clínico. Para las mujeres que puedan estar considerando un ensayo de la terapia con testosterona, las limitaciones y los efectos adversos deben ser revelados y el control adecuado instituido una vez iniciado el tratamiento.

Los problemas sexuales son altamente prevalentes, se han reportado en aproximadamente el 40% de las mujeres de Estados Unidos, con un 12% reportando un problema sexual asociado con estrés¹ personal. Aunque los problemas sexuales generalmente aumentan con el envejecimiento, angustiantes problemas sexuales hacen pico en mujeres de mediana edad (edad 45-64 y) y son más bajos en mujeres de 65 años o más. El trastorno hipoactivo del deseo sexual (HSDD), bajo deseo con angustia asociada, es el problema sexual más común en las mujeres.

La etiología de la disfunción sexual es generalmente multifactorial, incluyendo factores

psicológicos y sociales, como la depresión o la ansiedad, la fatiga, el estrés, la falta de privacidad, los conflictos dentro de la relación, el desempeño de la pareja, duración de la relación, y el abuso físico o sexual previo. Los problemas médicos y ginecológicos también juegan un papel, incluidos los medicamentos, especialmente antidepresivos, y las condiciones que hacen la actividad sexual incómoda, como la endometriosis o la artritis. Para las mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas, el síndrome genitourinario de la menopausia (GSM), que abarca la atrofia vulvovaginal sintomática, y los sudores nocturnos con la interrupción del sueño y la fatiga asociada pueden contribuir a los problemas sexuales en esta etapa de la vida.

Estados de andrógenos bajos se producen en la configuración de la ooforectomía, el hipopituitarismo, insuficiencia suprarrenal, la terapia de estrógeno oral, y el envejecimiento. Aunque las concentraciones de testosterona disminuidos pueden contribuir a la disfunción sexual en las mujeres de mediana edad, los resultados de grandes estudios observacionales en general, no han encontrado asociación entre los niveles de andrógenos y la función sexual femenina. En lugar de los niveles de andrógenos, el bienestar físico y psicológico y la relación de pareja parecen ser predictores significativos de un problema sexual angustiante para las mujeres.

Ensayos clínicos de la terapia de testosterona. Aunque los niveles bajos de testosterona no se correlacionan claramente con la función sexual, en algunos pero no todos los estudios, la terapia de testosterona ha demostrado ser un tratamiento eficaz para HSDD en mujeres posmenopáusicas seleccionadas.² Ensayos controlados anteriores asignados al azar, confirmaron que la administración de dosis suprafisiológicas de testosterona mejora el interés sexual, la frecuencia y la respuesta orgásmica en mujeres quirúrgicamente menopáusicas.³ Dosificación suprafisiológicas de testosterona resulta en efectos adversos androgénicos, y andrógenos por vía oral 2 pueden tener efectos adversos sobre los lípidos y la función hepática. Investigaciones recientes han mirado la seguridad y eficacia de la testosterona transdérmica en mujeres posmenopáusicas con HSDD. Una gran serie de

ensayos multicéntricos, aleatorizados, controlados con placebo utilizó un parche de testosterona (300 mg / d) que eleva los niveles de testosterona a los límites superiores de la normalidad para las mujeres en edad reproductiva. El parche de testosterona mejoró significativamente la libido y la frecuencia de eventos sexuales satisfactorios (ESS) y bajó la angustia relacionada con la sexualidad en mujeres posmenopáusicas cuidadosamente seleccionados con HSDD.⁴⁻⁶

Ensayos clínicos iniciales involucró mujeres menopáusicas quirúrgicas con terapia de estrógeno concurrente⁷. Estudios posteriores confirmaron una eficacia similar en mujeres con menopausia natural y en las mujeres que no utilizan estrógenos concurrentes.⁸ Aunque el deseo y la actividad sexual mejoraron significativamente con la testosterona en comparación con el placebo, las respuestas de placebo fueron altas. En promedio, en mujeres menopáusicas con HSDD el placebo aumentó los ESS en aproximadamente un evento por mes en comparación con un aumento de aproximadamente dos eventos por mes con el tratamiento con testosterona.

Aunque no se identificaron problemas de seguridad importantes, los estudios fueron demasiado breves para evaluar los posibles riesgos a largo plazo de la testosterona, incluyendo la enfermedad cardiovascular (ECV) o cáncer de mama. En el único estudio a largo plazo (52 semanas), hubo cuatro casos de cáncer de mama en las mujeres que recibieron testosterona y no hay casos en mujeres tratadas con placebo, con autores que indican que la posibilidad de una relación causal debe ser considerada con la testosterona transdérmica.⁸

Los parches no fueron aprobados por la FDA después de que un panel asesor expresó su preocupación respecto a la seguridad a largo plazo. Los parches fueron aprobados en Europa y disponible para varios años pero que ya no se comercializan.

En contraste con la mejoría de la función sexual observado con el parche de testosterona, dos ensayos aleatorizados grandes de fase III, de un gel de testosterona en las mujeres posmenopáusicas con HSDD no demostraron ninguna

mejoría en la función sexual en comparación con el placebo. Eventos sexuales satisfactorios aumentaron en aproximadamente un evento por mes en las mujeres tratadas con testosterona y con gel placebo. Del mismo modo, el deseo sexual aumenta y la angustia asociada disminuyó de manera similar en ambos grupos. Es de destacar que el tratamiento con el gel de testosterona alcanza los niveles de testosterona libre en suero similares a los obtenidos con los parches.⁹ Datos de seguridad de testosterona recogidos en este estudio para evaluar los resultados a largo plazo del tratamiento con testosterona, incluyendo las enfermedades cardiovasculares y el cáncer de mama, no se han publicado.

Un estudio de la administración intramuscular (IM) de testosterona en 71, mujeres histerectomizadas de 45 a 70 años tratadas con estrógeno sugiere que aumentos significativos en el deseo y la actividad sexual con testosterona se producen sólo con la dosis suprafisiológicas. Las mujeres se asignaron al azar para recibir inyecciones IM semanales de placebo o de testosterona (3 mg, 6,25 mg, 12,5 mg o 25 mg) durante 24 semanas.¹⁰ Niveles totales de testosterona oscilaron entre 19 ng/dl con el placebo a 210 ng/dL con 25 mg- testosterona IM, con las más altas dosis de testosterona que resulta en concentraciones de hormonas que se acercan al límite inferior de la normalidad para los hombres. Aumentos significativos en comparación con el placebo para la libido y la frecuencia de la actividad sexual se observaron sólo en las mujeres asignadas al grupo de testosterona 25 mg. Los encuentros sexuales por semana aumentaron en aproximadamente un 0,5 en las mujeres tratadas con placebo y dosis de testosterona más bajas en comparación con un aumento del 2,7 por semana en las mujeres asignadas a la dosis más alta de testosterona.

El uso de la testosterona en la práctica clínica. Aunque ningún producto de la testosterona está actualmente aprobado para el tratamiento de HSDD en mujeres en los Estados Unidos, se señala comúnmente fuera de la prescripción a menudo como una crema tópica o como una dosis reducida de un gel de testosterona (1%) aprobado por la FDA para los hombres (por ejemplo, AndroGel, Testim).

Como los niveles de testosterona en suero en las mujeres son aproximadamente un décimo de aquellas en los hombres, la prescripción de una décima parte de una dosis estándar utilizado para el hipogonadismo masculino típicamente eleva los niveles de testosterona en sangre en las mujeres posmenopáusicas a las que se observan en las mujeres en edad reproductiva.

Un tratamiento popular, pero no probado es el uso de la pomada de testosterona o crema (1%), 0,5 g al día, se aplica tópicamente en los brazos, los muslos o abdomen bajo. Testosterona tópica también puede ser aplicada en la vulva o la vagina, pero la absorción en esta área es errática, y la irritación local es común. Los ensayos clínicos no han evaluado la seguridad y eficacia de la testosterona compuesta para cualquier indicación, incluida la mejoría de la función sexual femenina.

Las mujeres que usan productos de gel de testosterona aprobados por el gobierno formuladas para los hombres tienen un mayor riesgo de dosificación excesiva, al igual que las mujeres que usan inyecciones IM de testosterona o implantes de testosterona. El uso, de ungüento o crema de testosterona también tiene inconvenientes porque los productos compuestos no están sujetos a una estricta supervisión del gobierno, por lo que la calidad, la pureza, la consistencia de lote a lote, y la biodisponibilidad son variables y por lo general no probado. La metiltestosterona es un andrógeno oral, potente, con potenciales efectos adversos sobre los lípidos y la función hepática.

Riesgos. Los riesgos potenciales de la terapia con andrógenos incluyen hirsutismo, acné, profundización irreversible de la voz, y los cambios adversos en la función hepática y los lípidos. Cremas y geles de andrógenos tópicos pueden ser absorbidos por otros después del contacto físico cercano después de la aplicación. Los datos disponibles en los riesgos asociados con el uso de andrógenos a largo plazo en las mujeres son limitados. Debido a que la mayoría de los andrógenos se aromatizan a estrógenos, también son posibles los riesgos de la terapia de estrógeno con el tratamiento de andrógenos, incluyendo un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y cáncer de mama.

Monitoreo de la terapia. Las mujeres deben ser advertidas de suspender el tratamiento si una mejoría clínicamente significativa en la libido y la angustia asociada no se ve dentro de 3 a 6 meses de iniciar la testosterona o si se producen efectos adversos. Las mujeres deben ser monitorizadas para detectar efectos adversos androgénicos, incluyendo acné y aumento del vello facial y corporal. Pruebas de función hepática y un perfil lipídico en ayunas se deben revisar antes de iniciar el tratamiento. Aunque estas pruebas no se ven afectadas por la testosterona transdérmica fisiológicamente dosificado, enfermedad hepática subyacente o hiperlipidemia sería una contraindicación para la terapia con andrógenos. Los niveles de testosterona deben medirse antes de iniciar el tratamiento para descartar un estado hiperandrogénico. Debido a que existe un riesgo de dosificación excesiva con el uso tanto de la testosterona y productos tópicos aprobados para hombres, los niveles de testosterona se deben medir de forma intermitente durante el tratamiento para tener la certeza de que permanezcan en el rango normal para mujeres en edad reproductiva. Los ensayos para la testosterona total generalmente son más confiables que los de testosterona libre en las bajas concentraciones que se observan en las mujeres.

Referencias

1. Shifren JL, Monz BU, Russo PA, Segreti A, Johannes CB. Sexual problems and distress in United States women: prevalence and correlates. *Obstet Gynecol* 2008;112:970-978.
2. Wierman ME, Arlt W, Basson R, et al. Androgen therapy in women: a reappraisal: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99: 3489-3510.
3. Sherwin BB, Gelfand MM. The role of androgen in the maintenance of sexual function in oophorectomized women. *Psychosom Med* 1987;49:397-409.
4. Shifren JL, Braunstein GD, Simon JA, et al. Transdermal testosterone treatment in women with impaired sexual function after oophorectomy. *N Engl J Med* 2000;343: 682-688.
5. Braunstein GD, Sundwall DA, Katz M, et al. Safety and efficacy of a testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in surgically menopausal women: a randomized, placebo-controlled trial. *Arch Intern Med* 2005;165:1582-1589.
6. Simon J, Braunstein G, Nachtigall L, et al. Testosterone patch increases sexual activity and desire in surgically menopausal women with hypoactive sexual desire disorder. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5226-5233.
7. Shifren JL, Davis SR, Moreau M, et al. Testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in naturally menopausal women: results from the INTIMATE NM1 Study. *Menopause* 2006; 13:770-779. Erratum in: *Menopause* 2007; 14:157.
8. Davis SR, Moreau M, Kroll R, et al; APHRODITE Study Team. Testosterone for low libido in postmenopausal women not taking estrogen. *N Engl J Med* 2008;359: 2005-2017.
9. Snabes MC, Zborowski J, Simes S. Libigel (testosterone gel) does not differentiate from placebo therapy in the treatment of hypoactive sexual desire in postmenopausal women [abstract]. *J Sex Med* 2012;9(suppl 3):171. Abstract 27.
10. Huang G, Basaria S, Travison TG, et al. Testosterone dose-response relationships in hysterectomized women with or without oophorectomy: effects on sexual function, body composition, muscle performance and physical function in a randomized trial. *Menopause* 2014;21:612-623.

Declaración de intereses

Dr. Shifren reports consultancy for the New England Research Institutes and royalties from UpToDate. 5

Los médicos deben siempre tomar en consideración los pacientes individualmente y estar pendientes de nuevos datos publicados a partir de esta publicación
Jan L. Shifren, MD, NCMP
(Harvard Medical School, Boston, MA