Revisión sobre el tratamiento con testosterona para la disfunción sexual femenina en

Categoría: Publicaciones destacadas
Publicado: Jueves, 09 May 2019 14:28
Escrito por: Valeria Caacupe
Visitas: 10427

A systematic review of randomized controlled trials investigating the efficacy and safety of testosterone therapy for female sexual dysfunction in postmenopausal women. Jayasena CN, Alkaabi FM, Liebers CS, et. al. Clin Endocrinol (Oxf). 2019 Mar;90(3):391-414. doi: 10.1111/cen.13906



Una revisión sistemática de ensayos controlados aleatorios que investigan la eficacia y seguridad del tratamiento con testosterona para la disfunción sexual femenina en mujeres posmenopáusicas

Resumen

Las secuelas clínicas de la deficiencia de estrógenos durante la menopausia son indudables. Sin embargo, el papel fisiopatológico de la testosterona durante la menopausia es menos claro. Varios ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo sugieren que la terapia con testosterona mejora la función sexual en mujeres posmenopáusicas. Algunos estudios sugieren que dicha terapia con testosterona tiene efectos adicionales, que incluyen una mayor densidad mineral ósea y una disminución de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) en suero.

Además, el perfil de seguridad a largo plazo de la terapia con testosterona en mujeres posmenopáusicas no está claro. La búsqueda de los artículos para esta revisión se llevó a cabo en las bases de datos electrónicas EMBASE, MEDLINE y PubMed. Este artículo proporciona un resumen conciso y crítico de la literatura, para guiar a los clínicos que tratan a las mujeres posmenopáusicas.

Comentario:

La menopausia es el cese de la menstruación y de la función reproductiva debido a la reducción de la actividad ovárica, y suele ocurrir entre los 45 y 55 años de edad.

La reducción de los niveles circulantes de estrógenos durante la transición a la menopausia o la perimenopausia puede causar sofocos, alteración del estado de ánimo y síntomas de atrofia vulvovaginal. Los síntomas distintivos de la transición son los sofocos y los períodos

Phoca PDF

irregulares, mientras que la amenorrea es necesaria para la definición de menopausia. Algunas mujeres también experimentan disminución de la libido, la receptividad y la capacidad de respuesta, y una reducción en la frecuencia de pensamientos y fantasías sexuales. Se estima que entre el 50% y el 60% de todas las mujeres posmenopáusicas sufren síntomas de disfunción urogenital y sexual.

Los andrógenos son hormonas esteroides naturales que regulan el desarrollo y mantenimiento de características clásicas masculinas. Sin embargo, las mujeres también dependen de la acción fisiológica de los andrógenos, que se cree que incluyen la regulación de la libido y la excitación sexual.

Han pasado más de 60 años desde que la terapia con testosterona se informó por primera vez en mujeres posmenopáusicas. Actualmente, existe un interés creciente en el papel de la terapia con testosterona en el tratamiento de la disfunción sexual en mujeres posmenopáusicas; sin embargo, su prescripción es muy variable, lo que refleja la incertidumbre sobre la seguridad y la eficacia de la terapia.

ANDROGENOS Y SU PAPEL EN LA FUNCIÃ□N SEXUAL

Si bien los estrógenos son las hormonas sexuales dominantes requeridas para la maduración y actividad reproductiva femenina, los andrógenos también desempeñan un papel biológico en las mujeres. Los andrógenos principales en el suero de mujeres con ciclos normales son el sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS), la deshidroepiandrosterona (DHEA), la androstenediona, la testosterona y la dihidrotestosterona (DHT). DHEAS, DHEA y androstenediona pueden considerarse prohormonas, que requieren la conversión a testosterona o DHT para expresar sus efectos androgénicos. Como la testosterona requiere la conversión a E2 o DHT para expresar sus efectos biológicos, también puede considerarse una prohormona en hombres y mujeres.

La testosterona es el principal andrógeno ovárico, y la dehidroepiandrosterona (DHEA) es el principal andrógeno suprarrenal. La testosterona circulante está altamente unida a las proteínas plasmáticas, aproximadamente un 66% a SHBG y un 33% a la albúmina. Los andrógenos ejercen efectos biológicos activando los receptores de andrógenos (AR), e indirectamente por conversión a estrógeno a través de la aromatización. Los receptores de andrógenos están localizados en varios órganos del cuerpo, incluyendo mama, cerebro, ovarios, huesos, músculos, grasa, hígado y piel. Además, se sabe que la testosterona tiene múltiples efectos anabólicos en los músculos, la grasa corporal y el contenido mineral óseo en las mujeres.

Phoca PDF

Es probable que los andrógenos influyan en el comportamiento a través de los efectos organizativos o de activación en el cerebro, que pueden estar directa o indirectamente mediados por la aromatización al estrógeno. También es importante reconocer que los efectos de las hormonas sexuales en la función sexual, los pensamientos y el comportamiento sexual pueden estar mediados (al menos parcialmente) de manera indirecta a través de una mejor lubricación vaginal.

Algunos estudios que miden los niveles séricos de andrógenos en mujeres premenopáusicas y menopáusicas no han demostrado ninguna relación consistente entre las bajas concentraciones de andrógenos y la baja función sexual. Sin embargo, otros si han demostrado que existe esta asociación. En mujeres de 18 a 44 años de edad, las concentraciones de DHEAS por debajo del percentil 10 se asociaron directamente con una disminución de la libido, la excitación y la capacidad de respuesta. También los niveles séricos de testosterona libre y androstenediona se correlacionaron con la libido.

Los datos que correlacionan los niveles de andrógenos con signos o síntomas específicos no son claros ni concretos. En consecuencia, la Sociedad Americana de Endocrinología recomienda no hacer un diagnóstico de deficiencia de andrógenos en mujeres. En resumen, se acepta que los andrógenos pueden influir en el comportamiento sexual, pero no está claro si una reducción en la producción de andrógenos contribuye a la disfunción sexual durante la posmenopausia.

EL DIAGNÃ STICO Y PREVALENCIA DE LA DISFUNCIÃ N SEXUAL EN MUJERES MENOPAÃ SICAS

Varios estudios previos han investigado la prevalencia de disfunción sexual en mujeres menopáusicas mediante cuestionarios validados. Un estudio observacional prospectivo en mujeres de 45 a 55 años de edad observó que la prevalencia de disfunción sexual aumentó del 42% en la menopausia temprana al 88% en la menopausia tardía. El Manual Estadístico y de Diagnóstico de Trastornos Mentales (DSM) de la Asociaciones de Psiquiatras de EEUU, proporciona un conjunto estricto de criterios diagnósticos para el trastorno del deseo sexual hipoactivo (HSDD). La nueva clasificación, DSM-5, lo define como un trastorno de interés / excitación sexual femenina que incluye síntomas como interés ausente o significativamente reducido en la actividad sexual, pensamientos o fantasías sexuales y una iniciación reducida de la actividad sexual sin excitación de señales sexuales / eróticas externas. Estos síntomas deben haber persistido durante un mínimo de 6 meses, ser lo suficientemente significativos como para causar angustia al individuo y no ser atribuibles a otras afecciones de salud física o

Phoca PDF

mental.

EFECTOS DE LA SUPLEMENTACIÃ N DE TESTOSTERONA EN LA FUNCIÃ N SEXUAL

Desde que en 1950 se realizó el primer estudio, varios ensayos controlados aleatorios han investigado los efectos de la terapia con testosterona en mujeres posmenopáusicas con síntomas de disfunción sexual. Estos ensayos han utilizado diferentes regímenes de dosificación y vías de administración. Algunos ensayos han usado el reemplazo de testosterona sola, mientras que otros han estudiado los efectos de la terapia con testosterona durante el reemplazo con estrógeno.

â ¢ Administración de testosterona transdérmica

Tres de los estudios más grandes publicados asignaron al azar a mujeres posmenopáusicas a la administración diaria de parches dérmicos con placebo o 300 Î¼g de testosterona durante 24 semanas de duración. Todas las mujeres incluidas en estos ensayos recibieron suplementos de estrógeno durante al menos 3 meses antes de la aleatorización. La administración de testosterona aumentó significativamente la frecuencia de la actividad sexual satisfactoria total de 2.82 a 4.92 episodios por 4 semanas, en comparación con un aumento de 2.94 a 3.92 episodios por 4 semanas en grupo placebo. La libido también aumentó significativamente durante la suplementación con testosterona. Otros estudios encontraron similares resultados, sin embargo, es importante tener en cuenta que la respuesta al placebo fue sustancial.

Un estudio que suplementó con 150 Î¼g/d o 450 Î¼g/d de suplementos de testosterona, no encontró cambios significativos en la libido o satisfacción sexual cuando se compararon con placebo en mujeres posmenopáusicas.

El mayor estudio clínico aleatorizado realizado hasta la fecha dividió a 814 mujeres con menopausia y HSDD a placebo o parche de testosterona en las dosis de 150 Î¼g o 300 Î¼g por día durante un período de 24 semanas. Las participantes que recibieron 300 Î¼g (pero no el grupo de 150 Î¼g) informó eventos de satisfacción sexual significativamente mayores en comparación con los participantes en el grupo de placebo. Aunque no se informó, sería interesante determinar si los efectos de la testosterona diferían entre las mujeres con menopausia natural o quirúrgica.

En resumen, varios estudios sugieren que la terapia con testosterona mejora significativamente los síntomas de disfunción sexual en mujeres

Phoca PDF

con menopausia natural o quirúrgica. Sin embargo, es importante tener en cuenta que los síntomas de disfunción sexual no tienen una relación clara con un bajo nivel de testosterona circulante. Por lo tanto, quedan dudas sobre si la administración de testosterona en mujeres posmenopáusicas ejerce acciones farmacológicas o fisiológicas.

Finalmente, sería útil investigar específicamente si la terapia con testosterona mejora la función sexual en mujeres posmenopáusicas cuyos niveles de estradiol en suero están normales durante la terapia hormonal de reemplazo.

â¢ Otras vías de administración de testosterona

La aplicación tópica urogenital se investigó en 75 mujeres menopáusicas que se asignaron al azar a placebo, estrógeno solo o estrógeno con testosterona durante un período de 12 semanas. Los resultados mejoraron en todos los grupos de tratamiento, pero fueron más altas en el grupo de estrógenos con testosterona. Esto implica que los efectos de las hormonas sexuales sobre la sexualidad pueden estar parcialmente mediados a través de una mejor lubricación vaginal. Se necesitan estudios para delinear la importancia relativa de los efectos vulvovaginales vs cerebrales de los esteroides sexuales en la función sexual en mujeres posmenopáusicas.

Algunos autores investigaron los efectos de la administración de undecanoato de testosterona así como metiltestosterona combinados con estrógenos. El interés y el deseo sexual y la frecuencia del deseo aumentaron desde el inicio del tratamiento combinado.

En otro estudio aleatorio doble ciego, las mujeres menopáusicas recibieron un régimen de estrógeno transdérmico durante el período inicial y luego se asignaron al azar para recibir inyecciones semanales de placebo o 3, 6.25, 12.5 o 25 mg de enantato de testosterona durante 24 semanas. Se observaron mejoras dosis dependientes en la función sexual, la masa corporal magra y el poder de subir escaleras con carga.

En conclusión, la mayoría, pero no todos los estudios, sugieren que la testosterona mejora los síntomas de la disfunción sexual independientemente de la vía de administración.

Se requieren estudios adicionales para investigar si los efectos observados con la administración de testosterona sobre la función sexual son verdaderamente dependientes de la dosis.

Phoca PDF

EFECTOS NO SEXUALES DE LA TERAPIA DE TESTOSTERONA

Los ensayos clínicos informaron que los efectos adversos más comunes asociados con la terapia con testosterona fueron reacciones cutáneas, crecimiento de vello no deseado, acné y sangrado vaginal; sin embargo, la mayoría fueron leves y rara vez dieron como resultado el retiro del estudio.

â¢ Riesgo de cáncer de mama

Los esteroides sexuales exógenos pueden estimular el crecimiento de los tejidos dependientes de hormonas sexuales, especialmente el tejido mamario en las mujeres, por lo que es relevante considerar si la terapia con testosterona aumenta el riesgo de cáncer de mama.

El único estudio a largo plazo fue un ensayo abierto, de seguridad y tolerabilidad de testosterona transdérmica (dosis diaria, 300 Î¼g) en más de 900 mujeres posmenopáusicas y de 4 años de duración. Se reportaron tres casos de cáncer de mama invasivo durante los 4 años de administración; sin embargo, los autores concluyeron que esto no era inconsistente con el propio riesgo en mujeres de ese grupo de edad. Otro estudio observó 4 casos de cáncer de mama en el grupo de testosterona en comparación con ningún caso en el grupo de placebo. Sin embargo, los mismos autores realizaron un estudio de seguimiento que sugiere que luego de 1 año de tratamiento con testosterona no tuvo ningún efecto significativo en mamográfia en mujeres posmenopáusicas. Otros autores tampoco observaron un aumento significativo en la actividad proliferativa de las células mamarias con testosterona en comparación con el placebo.

â¢ Efectos endometriales

La testosterona promueve la atrofia endometrial cuando se administra sin estrógenos concomitantes. En 814 mujeres asignadas al azar para recibir un parche de testosterona el sangrado endometrial se reportó con más frecuencia con la dosis de 300 g/d de testosterona (10.6%) en comparación con 150 g/d (2.7%) o placebo (2.6%). La hemorragia endometrial se acompañó por atrofia endometrial en la dosis más alta. Por lo tanto, es importante proporcionar terapia con progestágenos continua o cíclica a mujeres no histerectomizadas a las que se les administra un tratamiento combinado de estrógeno y testosterona.

â¢ Dislipidemia

Si bien muchos estudios han sugerido que la administración de testosterona puede causar reducción de la lipoproteína de alta densidad (HDL) y aumento en la lipoproteína de baja densidad (LDL),

Phoca PDF

los resultados parecen ser inconsistentes con respecto al colesterol total y a los triglicéridos. Los autores de un estudio de 2011 no observaron ningún aumento significativo en el hematocrito o cambios adversos en los marcadores glucémicos o el perfil de lípidos hasta después de 4 años de terapia con testosterona. La evidencia disponible nos permite especular que cualquier efecto de la terapia con testosterona en los lípidos séricos probablemente sea menor, lo que es relevante cuando se analizan las opciones terapéuticas con los pacientes.

â¢ Densidad mineral ósea

Un estudio observacional en 93.676 mujeres posmenopáusicas de 50 a 79 años de edad investigó el riesgo de fractura de cadera en relación con el nivel circulante de testosterona. Observaron que los niveles circulantes más altos de SHBG en suero se asocian con un mayor riesgo de fractura de cadera posterior y una testosterona endógena alta con un riesgo menor, independiente entre sí, y de la concentración sérica de estradiol y otros factores de riesgo reconocidos.

Una revisión sistemática y un metanálisis, que incluyó 35 ensayos aleatorizados, cuatro de los cuales informaron sobre densitometría ósea durante la terapia combinada de testosterona y estrógeno, y la compararon con el estrógeno solo. Llegaron a la conclusión de que la testosterona no tuvo un efecto significativo sobre la DMO en ningún sitio analizado. Sin embargo otros estudios mostraron aumento de la DMO tanto en la cadera como en la columna lumbar con el tratamiento con testosterona en comparación con el placebo. Ningún ensayo ha informado tasas de fracturas a largo plazo durante el tratamiento con testosterona en mujeres posmenopáusicas. En resumen, los primeros datos sugieren que la testosterona puede tener algunos efectos beneficiosos al aumentar la DMO, pero se requieren estudios adicionales a más largo plazo para proporcionar evidencia más concluyente.

â¢ Efectos cardiovasculares

La testosterona exógena aumenta el hematocrito, por lo que es importante considerar si el riesgo de enfermedad tromboembólica y cardiovascular se altera durante la terapia. Si bien algunos estudios han demostrado un mayor riesgo de eventos cardiovasculares en hombres tratados con testosterona, los datos de otros estudios no proporcionaron evidencia de una asociación entre la testosterona y los eventos cardiovasculares.

No hay evidencia específica sobre el efecto cardiovascular en mujeres tratadas con testosterona. Los ensayos controlados aleatorios que

Phoca PDF

compararon la terapia en mujeres con testosterona vs placebo no observaron diferencias significativas en las tasas de eventos para ningún resultado de enfermedad cardiovascular, incluidos los eventos tromboembólicos venosos. Los datos sugieren que el parche transdérmico de testosterona mejora la tolerancia al ejercicio, la fuerza muscular y la resistencia a la insulina sin efectos secundarios en pacientes de edad avanzada con insuficiencia cardíaca crónica estable. En un estudio doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo en mujeres con insuficiencia cardíaca, la terapia con testosterona se asoció con mejoras funcionales significativas evaluadas por el consumo máximo de oxígeno, la distancia recorrida durante la prueba de caminata de 6 minutos, fuerza muscular y resistencia a la insulina en comparación con placebo. Una revisión sistemática observó un efecto favorable del tratamiento con testosterona en mujeres posmenopáusicas sobre el colesterol total, LDL, la masa grasa corporal y los triglicéridos. Los estudios parecen estar de acuerdo en que la testosterona no tiene un efecto significativo en la presión arterial sistólica y diastólica en comparación con el placebo. En resumen, a pesar de que se han realizado muchos estudios sobre este tema, las consecuencias cardiovasculares a largo plazo de la terapia con testosterona siguen sin estar claras.

â¢ Medidas antropométricas

En general, aunque los estudios coinciden en que la testosterona no tiene ningún efecto sobre el IMC, no hay consenso sobre sus efectos sobre la masa grasa en ausencia de ensayos a gran escala a largo plazo.

â¢ Función cognitiva

Un estudio en 12 mujeres posmenopáusicas observó que la testosterona aumentaba significativamente el pensamiento divergente (fantasías y fluidez del habla) en comparación con el placebo, pero no se afectaron otros aspectos de la función cognitiva. Esto está en contraste directo con muchos otros estudios que indican que no hay cambios en la fluidez verbal, o cualquier otra medida de la función cognitiva.

En resumen, los estudios publicados hasta la fecha han observado una variedad de efectos en la cognición después de la terapia con testosterona; por lo tanto, es difícil sacar conclusiones sobre los efectos previstos de la testosterona en mujeres posmenopáusicas.

â¢ Síntomas físicos

Si bien en un estudio que administró estrógenos con o sin metiltestosterona a 40 mujeres menopáusicas, y la testosterona mejoró

Phoca PDF

significativamente los síntomas somáticos y vasomotores en comparación con el estrógeno solo, la mayoría de los estudios parecen estar de acuerdo en que la terapia con testosterona no tiene un efecto beneficioso significativo en la supresión de la frecuencia y la intensidad de los sofocos, así como tampoco en sudoración y la sequedad vaginal.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Actualmente, hay datos limitados a largo plazo que evalúan si el reemplazo de testosterona aumenta los riesgos de enfermedad cardiovascular o cáncer de mama. En vista de la controversia sobre la seguridad de la terapia con testosterona en hombres mayores (aunque cuando se administra en dosis mucho más altas), un enfoque igualmente cauteloso podría ser apropiado para las mujeres posmenopáusicas con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular o cáncer de mama. También es importante tener en cuenta que muchos de los ensayos clínicos realizados hasta la fecha han sido financiados por la industria. Finalmente, para cumplir con los criterios de HSDD o disfunción sexual femenina, se seleccionó a los participantes seleccionados del estudio para excluir las comorbilidades de la enfermedad. Por lo tanto, no se sabe si las mujeres posmenopáusicas con comorbilidades también se beneficiarían de la terapia con testosterona. Esto limita la medida en que los datos publicados pueden reflejar la práctica clínica cotidiana.

CONCLUSIÃ N

La disfunción sexual es un problema común en las mujeres posmenopáusicas, que puede afectar profundamente la calidad de vida. La testosterona endógena puede influir en el comportamiento sexual en las mujeres. Sin embargo, existe una falta de evidencia que implique a la testosterona endógena deficiente en la evolución de la disfunción sexual en las mujeres. Varios ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo sugieren que la terapia con testosterona mejora significativamente la función sexual evaluada mediante cuestionarios validados, en mujeres posmenopáusicas con disfunción sexual. El beneficio es modesto. A corto plazo, la terapia con testosterona generalmente es bien tolerada y los efectos adversos consisten predominantemente en reacciones cutáneas localizadas y efectos estéticos de la hiperandrogenemia.

Los posibles impactos sobre el metabolismo de los lípidos, el riesgo

Phoca PDF

cardiovascular y el riesgo de cáncer justifican investigaciones más detalladas, aunque hasta la fecha no se han planteado problemas importantes de seguridad. En línea con la Sociedad Americana de Endocrinología, actualmente no hay pruebas suficientes con respecto a las recomendaciones generales para el tratamiento con testosterona en mujeres. Tampoco hay productos con licencia, por lo menos en el Reino Unido (ni en Argentina) para la administración femenina de testosterona, por lo que deben usarse preparaciones de testosterona diseñadas para administrar dosis mucho más altas. Si los médicos están considerando ofrecer este tratamiento a mujeres posmenopáusicas, es necesario brindar asesoramiento completo sobre los riesgos y beneficios, especialmente el efecto limitado de la testosterona y la falta de datos de seguridad a largo plazo. Sin embargo, con estas advertencias, existe evidencia suficiente para recomendar la terapia con testosterona para la minoría de mujeres posmenopáusicas en las que otras estrategias de manejo han fracasado.

Copyrigth2019 ENDOweb. Citar este artículo: Revisión sobre el tratamiento con testosterona para la disfunción sexual femenina en la posmenopausia– 9 de May 2019

Phoca PDF