

Uso de testosterona en mujeres. Un comentario sobre el consenso global sobre el uso de la terapia de testosterona para mujeres

María Alejandra Belardo y Paula Canet Marchevsky

RESUMEN

Las mujeres han sido tratadas por décadas con testosterona intentando aliviar una gran variedad de síntomas con riesgos y beneficios inciertos. En la mayoría de los países, la testosterona se prescribe “off-label”, de modo que las mujeres están utilizando compuestos y dosis ideadas para tratamientos en hombres.

En este sentido, varias sociedades médicas de distintos continentes adoptaron recientemente por consenso¹ una toma de posición sobre los beneficios y potenciales riesgos de la terapia con testosterona en la mujer, explorar las áreas de incertidumbre e identificar prácticas de prescripción con potencial de causar daño. Las recomendaciones con respecto a los beneficios y riesgos de la terapia con testosterona se basan en los resultados de ensayos clínicos controlados con placebo de al menos 12 semanas de duración. A continuación se comentan las recomendaciones.

Palabras clave: testosterona, deseo sexual hipoactivo, disfunción sexual femenina, hormonas bio idénticas.

GLOBAL CONSENSUS POSITION STATEMENT ON THE USE OF TESTOSTERONE THERAPY FOR WOMEN

ABSTRACT

There are currently no clear established indications for testosterone replacement therapy for women. Nonetheless, clinicians have been treating women with testosterone to alleviate a variety of symptoms for decades with uncertainty regarding its benefits and risks. In most countries, testosterone therapy is prescribed off-label, which means that women are using testosterone formulations or compounds approved for men with a modified dose for women. Due to these issues, there was a need for a global Consensus Position Statement¹ on testosterone therapy for women based on the available evidence from placebo randomized controlled trials (RCTs).

This Position Statement was developed to inform health care professionals about the benefits and potential risks of testosterone therapy intended for women. The aim of the Consensus was to provide clear guidance as to which women might benefit from testosterone therapy; to identify symptoms, signs, and certain conditions for which the evidence does not support the prescription of testosterone; to explore areas of uncertainty, and to identify any prescribing practices that have the potential to cause harm.

Key words: testosterone, hypoactive sexual desire disorder, female sexual dysfunction, compounded bio identical testosterone.

Rev. Hosp. Ital. B.Aires 2020; 40(1): 34-38.

MEDICIÓN DE TESTOSTERONA, DISFUNCIÓN SEXUAL FEMENINA Y NIVEL DE ANDRÓGENOS ENDÓGENOS

La fisiología de los andrógenos es compleja por su conversión y acción en distintos tejidos. La testosterona puede actuar directamente a través del receptor de andrógenos (acción androgénica no genómica), o por conversión periférica a un metabolito más poderoso, la dihidrotestosterona, o aromatización a estradiol. Al pasar de los años reproductivos, la testosterona declina su nivel para llegar a mantenerse estable en las mujeres a los 65 años^{2,3}.

La testosterona puede ser medida con gran precisión y reproducibilidad mediante cromatografía gas-líquido y por espectrometría de masa en tándem. Sin embargo, la medición de la testosterona total y libre es poco fiable en el rango femenino. El biomarcador principal debería ser la testosterona total en lugar de la testosterona “libre” porque falta evidencia de que la testosterona “libre” sea la fracción de testosterona biológicamente activa^{2,3}.

Recomendaciones para la terminología utilizada en la disfunción sexual femenina

El trastorno/disfunción del deseo sexual femenino y el trastorno de excitación sexual femenina son entidades clínicas diferentes^{4,5} que deben ser tenidas en cuenta a la hora de hablar de androgenoterapia.

La asociación entre niveles séricos de andrógenos y disfunción sexual femenina es poco clara. Por tal motivo, *no hay un nivel de corte establecido para andrógenos que diferencie a las pacientes con disfunción sexual femenina o sin ella.*

Recibido: 19/10/19

Aceptado: 25/11/19

Sección Climaterio (M.A.B.), Servicio de Ginecología. Hospital Italiano de Buenos Aires. Servicio de Tocoginecología (P.C.M.), Hospital Luis Lagomaggiore, Mendoza. Argentina.
Correspondencia: alejandra.belardo@hospitalitaliano.org.ar

RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO HORMONAL CON TESTOSTERONA EN MUJERES POSMENOPÁUSICAS, EN DOSIS APROXIMADAS A LAS FISIOLÓGICAS PARA MUJERES PREMENOPÁUSICAS

Existe escasa información para indicar tratamiento con testosterona en mujeres premenopáusicas con disfunción sexual. En mujeres posmenopáusicas, la terapia con testosterona en dosis que generen niveles en el rango de mujeres premenopáusicas otorgaría un beneficio por sobre aquellas que recibieron placebo. En diferentes estudios se observó un aumento del deseo sexual, de la excitación y del orgasmo.

Sin embargo, *no se recomienda la utilización de inyecciones, "pellets" o preparados bioidénticos que pudieran generar un nivel suprafisiológico de testosterona.*

No hay pruebas suficientes para apoyar el uso de testosterona sobre síntomas relacionados con el sistema nervioso central (mejorar el rendimiento cognitivo o retrasar su deterioro, o en la depresión).

Respecto de la acción de la testosterona sobre el sistema músculo-esquelético, hay pocos estudios, donde el número de participantes fue insuficiente y las pacientes estaban recibiendo de manera concomitante estrogénoterapia. Los datos disponibles no respaldan un efecto del tratamiento con testosterona sobre la densidad mineral ósea en la columna vertebral, la cadera total o el cuello femoral a los 12 meses. Tampoco se ha demostrado ningún efecto estadísticamente significativo de la testosterona administrada en dosis fisiológicas sobre la masa corporal magra, la grasa corporal total o la fuerza muscular.

La terapia con testosterona en mujeres posmenopáusicas está asociada con efectos adversos como aumento leve de acné y aumento de vello, pero no con clitoromegalia, alopecia o cambios en la voz.

La terapia con testosterona está asociada a un efecto negativo en la HDL y la LDL, no siendo recomendada en estos casos. En cambio, cuando se usa por vía percutánea e inyectable, el perfil lipídico no se ha visto afectado. Tampoco se asocia dicha terapia a aumento de tensión arterial, niveles de glucemia o hemoglobina glicosilada. Se ha observado un discreto aumento de trombosis venosa, sin poder atribuir dicho efecto a la testosterona ya que las pacientes recibían estrogénoterapia de manera concomitante. Los estudios no incluyeron mujeres con alto riesgo de enfermedad cardiovascular, por lo que no se puede llegar a conclusiones fiables en este aspecto.

La testosterona no aumenta la densidad mamaria; sin embargo, los datos son insuficientes para asociar esta terapia a largo plazo con cáncer de mama. No se evidenciaron efectos adversos serios en mujeres posmenopáusicas con dosis fisiológicas de testosterona semejantes a las de mujeres premenopáusicas. Es importante destacar que no

hay datos acerca de la terapia con testosterona utilizada más allá de 24 meses.

CUIDADO CLÍNICO DE LA MUJER POSMENOPÁUSICA

La disfunción sexual femenina, que incluye trastornos como disfunción del deseo sexual hipoactivo (DDSH) y la disfunción orgásmica, responden a distintas etiologías, como factores biopsicosociales, desequilibrios neuroendocrinos, enfermedades orgánicas y estrés psicológico, sin olvidar el contexto cultural y religioso. El tratamiento para estas entidades debe ser interdisciplinario e incluir, además de la terapia hormonal, psicoterapia y combinación de tratamientos.

La única indicación basada en la evidencia para el uso de testosterona en mujeres posmenopáusicas es el DDSH. No hay datos suficientes para respaldar su uso para el tratamiento de cualquier otro síntoma o condición clínica, o para la prevención de enfermedades.

En el caso de que se administre testosterona para DDSH, se debe medir una concentración basal de testosterona total y, luego, cada 6 meses con el fin de pesquisar exceso de andrógenos. Si a los 6 meses no se experimenta ningún beneficio, se debe suspender el tratamiento.

Al no contar con preparados que hayan sido ideados para utilizar en mujeres, se podrían emplear de manera "off label" las formulaciones aprobadas para la utilización en hombres, con estricto control de los niveles fisiológicos en sangre de testosterona para las pacientes.

Los pellets e inyecciones no están recomendados por otorgar niveles suprafisiológicos de testosterona en sangre.

Los preparados de dehidroepiandrosterona (DHEA) no han sido avalados para el uso del DDSH en pacientes posmenopáusicas. La DHEA sistémica tampoco se asocia con una mejora significativa en la libido o la función sexual en mujeres posmenopáusicas con función suprarrenal normal. La DHEA vaginal no ha sido probada en ausencia de atrofia vulvovaginal y no se recomienda su uso.

Recomendaciones para diseño de futuros estudios

Se deben realizar estudios clínicos aleatorizados doble ciego para establecer riesgos y beneficios de la terapia con testosterona.

Aún existe insuficiente información sobre el efecto de la terapia con testosterona en la sarcopenia, la osteoporosis u osteopenia, la función cognitiva, el riesgo cardiovascular y el riesgo de cáncer de mama.

El panel concluye que la única evidencia en la indicación de la testosterona se refiere a las mujeres con DDSH.

Este Consenso Global que han dado a conocer las Sociedades Internacionales en su conjunto llega a la comunidad médica en un momento apropiado. La terapia con testosterona no es algo nuevo: hace décadas que se utiliza "off label" con resultados controvertidos, ya sea sola, en

distintas vías, o asociada a otras hormonas como, por ejemplo, los estrógenos.

Pero la realidad es que el uso de andrógenos como terapia “antiaging”, favorecedora del deseo sexual, mejoradora del bienestar general y del ánimo, con propiedades anabólicas, entre otros atributos, ha traspasado el ambiente profesional, y desde los medios de comunicación se está impulsando y promocionando este tipo de tratamiento, por lo que hoy nos llegan las mujeres casi exigiendo una solución mágica e inmediata.

Desafortunadamente, cuando no hay Consensos y/o Guías, desde las Instituciones que tienen la obligación de informar y orientar al profesional médico, la falta de normativas para su uso genera el posible mal uso y su prescripción.

En la práctica de todos los días es común asistir a mujeres que ya tienen colocado el chip, o bien piden que se lo coloquen. El “boom” de las hormonas bio idénticas desplaza en el mercado a las hormonas que están controladas y evaluadas por las agencias internacionales y nacionales de regulación que, a diferencia de estas últimas, no se cuestionan.

Frente a tal dilema, es correcto (bien recibido) que las Sociedades en su conjunto consensúen y difundan este tipo de comunicados donde se detallan los alcances del uso de testosterona en las mujeres, y remarcan la necesidad de trabajos que permitan estudiar y evaluar fehacientemente el uso de testosterona en la mujer.

Actualmente contamos con herramientas para aconsejar a las pacientes y advertir que el uso indiscriminado de testosterona en forma de *pellets*, chips o inyectables podría traer consecuencias en el corto y largo plazo.

Un punto importante para tener en cuenta es la medición en sangre de testosterona, ya que los inmunoensayos tienden a hacer una reactividad cruzada con esteroides similares. Hasta tanto no tengamos más elementos, debe solicitarse testosterona total basal y durante el seguimiento en el corto plazo (3 a 6 semanas) en las mujeres posmenopáusicas, a las que se les administren preparados de testosterona por presentar DDSH, para evitar que llegue a niveles suprafisiológicos.

Por otro lado, hay que definir DDSH y no confundirlo con otros trastornos sexuales relacionados, por ejemplo el trastorno de la excitación sexual femenina (DESF) y el trastorno del orgasmo. Por ello debiéramos basarnos en la siguiente definición⁶:

Desorden sexual hipoactivo: se define como la manifestación de al menos uno de los siguientes síntomas al menos durante 6 meses:

- Falta de motivación para la actividad sexual manifestada por reducción o ausencia de deseo espontáneo (fantasías sexuales).
- Respuesta sexual reducida o ausente ante estímulos eróticos o estimulación, o incapacidad para mantener el deseo o interés durante la actividad sexual.

- Pérdida del deseo para iniciar o participar en una actividad sexual, incluidas respuestas conductuales como evitar situaciones que podrían conducir a la actividad sexual, no secundarias a trastornos de dolor sexual.

- Combinación de dichos síntomas con afectación psicológica que incluye frustración, tristeza y preocupación.

En la evaluación de una mujer que consulta por DDSH hay que tener en cuenta que esos trastornos comparten múltiples causas: ciertos factores biopsicosociales como el desequilibrio neuroendocrino, fatiga o cansancio, enfermedades concomitantes, la falta de estimulación de la pareja, una relación de pareja disfuncional, con ausencia de intimidad emocional, la historia sexual de la persona, falta de privacidad, seguridad, creencias culturales, el antecedente de trauma (sexual y/o físico) y las emociones negativas son algunas de las etiologías o causas que llevan al DDSH, por lo cual reducirlo a la necesidad de solucionarlo con el aditivo de una hormona masculina es simplificar una situación mucho más profunda y compleja. Además es crucial interrogar acerca de las medicaciones que se estén consumiendo (Cuadro 1).

La conclusión de la Task Force es que, si bien el DDSH y el DESF se superponen, tienen diferente etiología y prevalencia, y remarca que la relación entre la concentración de andrógenos endógenos y la función sexual permanece incierta.

En resumen, en la actualidad el consenso sugiere, para las mujeres con DDSH sin factores biopsicosociales modificables, el uso de terapia sexual y agentes farmacológicos que actúan en el sistema nervioso central. En las mujeres premenopáusicas, la única droga aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos es la flibanserina en dosis de 100 mg/día; también se usan “off label” el bupropión y la buspirona. En las mujeres posmenopáusicas se suma la posibilidad del uso de terapia hormonal, entre ellas la tibolona, si bien un metanálisis reciente no pudo confirmar el beneficio de la tibolona sobre el DDSH⁷. Inicialmente, la testosterona transdérmica en forma de parches fue aprobada para mujeres con menopausia quirúrgica y DDSH, pero luego de un tiempo los parches salieron del mercado. En Australia está aprobada para mujeres con deficiencia androgénica y síntomas de bajo deseo sexual, mientras que en el resto de los países se administra “off label”.

En el caso de que la testosterona sea considerada como tratamiento, es fundamental solicitar dosaje basal y durante el seguimiento y reevaluación en un lapso prudencial. Asimismo, no se aconseja el uso por vía oral, siendo preferible la vía transdérmica. De todas maneras, si los síntomas no resuelven al cabo de 6 meses, está indicado suspender el tratamiento.

En conclusión, hasta tanto no haya estudios que avalen su prescripción, debemos ser cautelosos a la hora de ofrecer este tipo de tratamiento a la mujer posmenopáusica, evaluar detenidamente la indicación y hacer un seguimiento estricto.

Cuadro 1. Listado de medicamentos que pueden afectar la esfera sexual Recuperado de: Clayton AH, Goldstein I, Kim NN, et al.³

| Medicación | DDSH | Trastorno excitación | Trastorno orgasmo |
|---------------------------|------|----------------------|-------------------|
| Anticolinérgicos | - | + | - |
| Antihistamínicos | - | + | - |
| Anfetaminas y anorexígeno | - | - | + |
| Cardiovasculares | | | |
| Hipolipemiantes | + | - | - |
| β-Bloqueantes | + | - | - |
| Clonidina | + | + | - |
| Digoxina | + | + | - |
| Espironolactona | + | - | - |
| Metildopa | + | - | - |
| Hormonales | | | |
| Danazol | + | - | - |
| Agonistas GnRH | + | - | - |
| Anticonceptivos orales | + | + | - |
| Antiandrógenos | + | + | + |
| Tamoxifeno | + | + | - |
| Análogos GnRH | + | + | - |
| ACO mínima dosis | + | + | - |
| Narcóticos | + | - | + |
| Psicotrópicos | | | |
| Antipsicóticos | + | + | + |
| Barbitúricos | + | + | + |
| Benzodiazepina | + | + | - |
| Litio | + | + | + |
| IRSS | + | + | + |
| ATC | + | + | + |
| IMAO | - | - | + |
| Venlafaxina | + | + | + |
| Otros | | | |
| Antihistamínicos | + | - | - |
| Indometacina | + | - | - |
| Ketoconazol | + | - | - |
| Fenitoína sólida | + | - | - |
| Inhibidores aromatasa | + | + | - |
| Agentes quimioterápicos | + | + | - |

Referencias (+) = SÍ (-) NO

IRSS: Inhibidores de la recaptación de serotonina; ATC: Antidepresivos tricíclicos;

IMAO: Inhibidores de monoaminooxidasa; GnRH: Hormona liberadora de gonadotropina.

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. Davis SR, Baber R, Panay N, et al. Global Consensus Position Statement on the Use of Testosterone Therapy for Women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019; 104(10):4660-6.
2. Islam RM, Bell RJ, Green S, et al. Safety and efficacy of testosterone for women: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trial data. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019; 7(10):754-66.
3. Clayton AH, Goldstein I, Kim NN, et al. The International Society for the Study of Women's Sexual Health Process of Care for Management of Hypoactive Sexual Desire Disorder in Women. *Mayo Clin Proc.* 2018; 93(4):467-87.
4. Simon JA, Davis SR, Althof SE, et al. Sexual well-being after menopause: an International Menopause Society White Paper. *Climacteric* . 2018; 21(5):415-27.
5. Parish SJ, Meston CM, Althof SE, et al. Toward a more evidence-based nosology and nomenclature for female sexual dysfunctions-part III. *J Sex Med.* 2019; 16(3):452-62.
6. Sexual dysfunctions, in 17 conditions related to sexual health. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics. Available at: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http%3a%2f%2fid.who.int%2fid%2fentity%2f160690465>. Accessed 22 July 2019.
7. Nastri CO, Lara LA, Ferriani RA, et al. Hormone therapy for sexual function in perimenopausal and postmenopausal women *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(6):CD009672.